



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA**

**COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
Y EVOLUCIÓN DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES
EN PACIENTES CON Y SIN TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
VERÓNICA LORENA CEVALLOS LÓPEZ



TUTOR – DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR PRINCIPAL:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

*A mis padres, Edgar y Judith, los pilares de mi vida,
cada logro es por ustedes y para ustedes.*

*A todos nuestros pacientes que luchan cada día por
su bienestar a pesar de las adversidades.*

*Y, a todos aquellos que confían y creen
en nuestro servicio de Endocrinología.*

Agradecimiento

*A Dios, el dador de todo,
que me ha permitido llegar hasta este peldaño en mi carrera.*

*A mis padres Edgar y Judith,
por su apoyo incondicional lleno de amor en cada paso que he dado a lo largo de
mi vida.*

*A Pablo, Jessica y Caleb
por su cariño, confianza y aliento para culminar la especialidad.*

*A Omar, mi amigo y compañero de vida,
gracias por caminar junto a mi con paciencia y amor infinito.*

*A mis maestros,
que han sido la luz y guía en este camino de amplio aprendizaje,
especialmente al Dr. Antonio Segovia, autor intelectual y tutor de este trabajo,
gracias por cree en mí para la realización del mismo.*

*A todos quienes de una u otra manera aportaron para terminar la formación de
especialista. ¡Gracias!*

Tabla de Contenido

Resumen	5
Desarrollo Del Proyecto	7
Antecedentes	7
Planteamiento Del Problema	9
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
General	12
Específicos	12
Metodología.....	13
Tipo y diseño del estudio	13
Población y tamaño de la muestra.....	13
Criterios De Selección.....	13
Criterios De Inclusión.....	13
Criterios de No Inclusión.....	13
Variables a evaluar y definición.....	14
Procedimiento	16
Análisis Estadístico	16
Aspectos éticos y de bioseguridad	17
Relevancia y expectativas	17
Recursos Disponibles.....	18
Resultados	19
Discusión.....	22
Limitaciones	23
Fortalezas.....	24
Conclusiones.....	24
Recomendaciones.....	24
Referencias Bibliográficas.....	25
Anexos	27

Resumen

Título: Comparación de la respuesta al tratamiento y evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto.

Introducción: El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente, que generalmente cursa con buen pronóstico. La tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo en áreas suficientes de yodo. Se ha encontrado una estrecha relación entre estas dos entidades, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico aún no se ha dilucidado completamente. Se sugiere que la inflamación crónica, la autoinmunidad, niveles de TSH entre otros, son factores que predisponen al desarrollo de carcinoma pero también pueden ser protectores para la progresión de la neoplasia conduciendo a una respuesta excelente.

Objetivo: Comparar la respuesta al tratamiento y evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto concomitante

Metodología: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, transversal, comparativo y analítico que incluyó 76 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides distribuidos en 2 grupos; 28 y 48 con y sin tiroiditis de Hashimoto respectivamente. Fueron analizados por estadística descriptiva y correlación de las variables cualitativas por medio de prueba χ^2 , y para variables cuantitativas t de Student, así como regresión logística binaria para la evaluación de riesgos, se consideró diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: La edad promedio fue de 40.4 años (DE:15.8) para los pacientes sin enfermedad de Hashimoto y de 46.1 años (DE: 11.7) para el grupo con tiroiditis de Hashimoto ($p=0.70$). En la evolución pos tratamiento el valor de tiroglobulina fue de 0.1 ng/dL (DE: 0.59) y 11.5 ng/dL (DE: 45.2) ($p=0.8$) para el grupo con y sin tiroiditis de Hashimoto respectivamente. Los anticuerpos anti tiroglobulina resultaron negativos en 21 (27.6%) de los pacientes con Hashimoto y cáncer; y 43 (56.6%) en el grupo restante ($p=0.089$). La respuesta excelente al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto en comparación a los que no presentan la enfermedad fue estadísticamente significativa ($p=0.008$). Sin embargo la presencia de enfermedad de Hashimoto no representó un factor independiente de riesgo ni de protección en la respuesta al tratamiento con un OR: 0.477 (IC 95%: 0.174 - 0.1307) ($p= 0.150$). La presencia de adenopatía, focalidad de la neoplasia, clasificación de riesgo y subtipo histológico tampoco mostraron significancia estadística como factores asociados en la respuesta al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides.

Conclusiones: La respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto es excelente en comparación a los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto, sin embargo en este estudio no se encontró que la presencia de tiroiditis linfocítica crónica sea un factor protector para la respuesta al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides.

Palabras clave: tiroiditis autoinmune; tiroiditis linfocítica crónica; tiroiditis de Hashimoto; carcinoma papilar de tiroides; cáncer de tiroides.

Desarrollo Del Proyecto

“Comparación de la respuesta al tratamiento y evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto”

Antecedentes

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, cuya incidencia ha ido en aumento debido al uso de múltiples estudios de imagen, así como el análisis citológico y las clasificaciones descritas. El carcinoma diferenciado de tiroides es el tipo más común que incluye al carcinoma papilar y folicular, con una prevalencia del 95% (1), en la mayoría de los casos con buen pronóstico y tan solo un pequeño porcentaje con pobre respuesta al tratamiento (2).

La tiroiditis de Hashimoto (TH), también conocida como tiroiditis linfocítica crónica por su infiltrado particularmente de células de T que condicionan la destrucción folicular de la glándula, involución fibrosa y por ende hipotiroidismo manifiesto en el 20 a 30 % de la población (3) (4). Es la enfermedad inflamatoria autoinmune tiroidea más frecuente y la principal causa de hipotiroidismo en áreas con suficiente aporte de yodo, cuya incidencia es del 0.3 a 0.5 por 1000 personas por año y es 4 a 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres (5).

A través del tiempo, múltiples estudios han encontrado la coexistencia de la tiroiditis de Hashimoto, principalmente la variante nodular con el cáncer de tiroides de tipo diferenciado que incluye con mayor frecuencia carcinoma papilar (6). No está claro la relación entre estas dos entidades, ya que ciertos autores lo describen como un factor protector para la progresión del carcinoma papilar con mejor pronóstico y menor riesgo de recurrencia, (7) mientras que otros estudios relacionan a la tiroiditis de Hashimoto como factor de riesgo independiente para la producción y progresión de esta neoplasia (8), debido a la mayor frecuencia de multifocalidad que se encontró en dichos especímenes (9).

Es así que la tiroiditis de Hashimoto no solo se ha encontrado relacionada con el carcinoma de tiroides, sino con la producción de otras neoplasias como cáncer de pulmón (10), mama (11) y leucemia (12). Aunque los mecanismos por los cuales se incrementa la carcinogénesis no están definidos hasta el momento, se ha establecido claramente que estas dos entidades comparten factores de riesgo como son la radiación ionizante, el sexo femenino y la ingesta de yodo en la dieta (13). La hipótesis más aceptada se basa en la inflamación crónica. En el tejido afectado, las células inflamatorias se encargan de liberar especies reactivas de oxígeno (ROS) y citosinas pro inflamatorias que conducen a proliferación, reparación celular y la formación de un ambiente inflamatorio. Esto a su vez genera daño en el ADN, proteínas y lípidos celulares de múltiples órganos conduciendo a la producción de tumores (1) .

En el tejido tiroideo se crea un microambiente inmune que se ve influenciado principalmente por 3 factores: la TSH, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el yodo. En los estudios se ha relacionado estrechamente al aumento de los niveles de TSH con un riesgo independiente mayor para carcinoma papilar de tiroides pero no se ha determinado el valor o punto de corte sobre el cual se convierte en factor de riesgo. También se menciona que la autoinmunidad es otro factor de riesgo independiente que a diferencia del anterior, este podría generar protección hacia la progresión (1). Es así que en pacientes con enfermedad de Graves se encontró mayor riesgo de carcinoma papilar de tiroides ante la presencia de anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa tiroidea, pero los que menor relación tuvieron fueron los anti Receptor de TSH. Esto demuestra que la producción de carcinoma de tiroides en el contexto de tiroiditis de Hashimoto tiene múltiples factores tanto para el desarrollo como para la evolución y progresión (14). Por otro lado, se ha buscado la intervención de alguna mutación específica que vincule a estas dos patologías, por ejemplo, la mutación BRAFV600E que es la más común en el carcinoma papilar de tiroides sin embargo su presencia en la tiroiditis de Hashimoto fue mucho menor. Dicha mutación se relaciona con peores desenlaces del carcinoma, al no estar presente con tanta frecuencia en la tiroiditis linfocítica crónica, se podría explicar el

factor protector en la progresión neoplásica (15). Los oncogenes RET/PCT se han encontrado presentes en la mayoría de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, resultando en una condición precancerosa (16), sin embargo la autoinmunidad juega un papel importante, ya que genera destrucción de las células tumorales desencadenado un comportamiento menos agresivo.

En una revisión sistemática en la que se valoró la influencia de la tiroiditis de Hashimoto sobre características del tumor como angioinvasión, infiltración capsular, multifocalidad, extensión extratiroidea, metástasis en ganglios linfáticos y desenlaces, se encontró resultados contradictorios. La mayoría de los estudios analizados reportó una influencia positiva, es decir, menor tamaño tumoral, invasión a vasos sanguíneos, ganglios, capsula y extensión extratiroidea, sin embargo, otros no encontraron influencia y muy pocos reportaron efectos perjudiciales como la multifocalidad (15).

Al no encontrar un consenso en la bibliografía disponible y no tener datos en nuestra población, se decide realizar esta investigación para evaluar el desenlace de los pacientes con carcinoma papilar y tiroiditis de Hashimoto a lo largo del tiempo, comparando con un grupo control.

Planteamiento Del Problema

El carcinoma papilar de tiroides es el tipo de neoplasia tiroidea más prevalente alcanzado hasta el 95% de todos los casos en el mundo. Dentro de la disfunción tiroidea autoinmune la tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo en poblaciones con suficiente ingesta de yodo, como ocurre en nuestro medio.

Existen múltiples estudios en los que se plantea la asociación entre el carcinoma de tiroides y la tiroiditis de Hashimoto, sin embargo, esta relación aun es controversial. Pocos estudios evalúan la respuesta al tratamiento y la evolución del carcinoma papilar de tiroides enfocado en los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, es por ello que como servicio de endocrinología del Hospital General de México, centro de

referencia, es importante documentar no solo la relación que puede existir entre estas dos entidades, sino el resultado a largo plazo posterior al tratamiento con tiroidectomía total con o sin I131.

Considerando lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:
¿Cuál es la respuesta al tratamiento inicial y la evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto?

Justificación

La prevalencia de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto va desde el 15% hasta el 58% dependiendo del tipo de estudio realizado, de tal forma que se lo ha considerado como un factor de riesgo independiente.

En el Hospital General de México, se cuenta con la clínica de tiroides que se encarga del diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo de estos pacientes, por lo que es importante determinar la respuesta al tratamiento e identificar otros factores que puedan influir en la evolución del mismo, comparando aquellos pacientes que presentan Tiroiditis de Hashimoto con los que no presentan la enfermedad, para estipular, en caso necesario, directrices de manejo más centradas en este perfil de pacientes, que contribuyan a reducir el impacto en la recidiva/persistencia de la actividad tumoral y, de manera concomitante, reducir la morbilidad asociada a la neoplasia y costos consecuentes al tratamiento.

Hipótesis

Si la respuesta al tratamiento y la evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto es mejor respecto a pacientes que no presentan tiroiditis de Hashimoto, entonces los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y carcinoma papilar de tiroides tendrán 2 veces menos riesgo de tener una respuesta y evolución incompleta o indeterminada al tratamiento en comparación con los pacientes con carcinoma papilar de tiroides sin tiroiditis de Hashimoto.

Objetivos

General

Comparar la respuesta al tratamiento y evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto concomitante versus los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto en el servicio de endocrinología del Hospital General de México.

Específicos

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de la respuesta al tratamiento y evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto.
2. Comparar los resultados con una muestra de pacientes sin tiroiditis de Hashimoto, pareados por edad y sexo.
3. Evaluar factores asociados al comportamiento tumoral.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, transversal, comparativo y analítico.

Población y tamaño de la muestra

Se trabajó con el universo de expedientes de pacientes que fueron atendidos en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México comprendido entre el año 2009 a 2022, seleccionando aquellos con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides con y sin tiroiditis de Hashimoto.

No obstante, con fines de trascendencia estadística se realizó cálculo de tamaño de muestra, empleando una proporción de respuesta excelente de 20% menor en pacientes con tiroiditis de Hashimoto como estadístico de desenlace y utilizando el software GPower con un alfa 0.05, beta de 0.95 y tamaño de efecto de 50, obteniendo un tamaño de muestra de 76 pacientes.

Criterios De Selección

Criterios De Inclusión

- Expedientes de pacientes con edad igual o mayor a 18 años
- Expedientes de hombres y mujeres con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides con y sin tiroiditis de Hashimoto.
- Expedientes atendidos por el servicio de Endocrinología en el Hospital General de México entre el 2009 al 2022.

Criterios de No Inclusión

- Expedientes de pacientes embarazadas.
- Expedientes de pacientes < 18 años.
- Expedientes con diagnóstico de carcinoma anaplásico, folicular o medular de tiroides.
- Expedientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides y Enfermedad de Graves o bocio toxico difuso.

Variables a evaluar y definición

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años vividos hasta el momento del registro que se recopilará del expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Se refiere a las características fenotípicas del paciente que lo clasifica en hombre o mujer.	Referido en el expediente.	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Tiempo de diagnóstico	Meses transcurridos desde la identificación de enfermedad nodular hasta la realización de biopsia.	Referido en el expediente.	Cuantitativa Continua	Meses
Forma de detección	Método por el cual se identificó la enfermedad nodular.	Referido en el expediente.	Cualitativa Nominal	1 Crecimiento 2 Palpación 3 USG 4 Otra
Tratamiento con levotiroxina previo al diagnóstico	Uso previo de levotiroxina oral para restitución de la hipofunción tiroidea previo al diagnóstico de carcinoma papilar.	Referido en el expediente.	Cualitativa Nominal	0 No 1 Si
Patrón de presentación	Número de nódulos identificados previo a realizar la biopsia.	Referido en el expediente.	Cualitativa Nominal	1 Único 2 Múltiple
TIRADS	Clasificación ecográfica que evalúa determinadas características de los nódulos tiroideos desarrollada por el colegio americano de radiólogos.	Referido en el expediente.	Cualitativa ordinal	1 Tiroides normal 2 Benignos 3 Probablemente benignos 4 Lesiones sospechosas 5 Probablemente malignos
Sistema Bethesda	Sistema de riesgo para malignidad en un estudio citopatológico de nódulo tiroideo.	Reportado por el estudio citopatológico.	Cualitativa ordinal	1 No diagnóstico o Insatisfactorio 2 Benigno 3 Atipia de significado indeterminado o Lesión folicular de significado indeterminado 4 Neoplasia folicular o Sospechoso de Neoplasia folicular 5 Sospechoso de malignidad 6 Maligno

Hormona tiroestimulante (TSH)	Se refiere a las variaciones presentes en los pacientes estudiados	Reportado por el laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valores normales 0.4 – 4.12 mUI/m
Tiroxina libre (T4L)	Se refiere a las variaciones presentes en los pacientes estudiados	Reportado por el laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valores normales 0.58 - 1.64 ng/dl
Anticuerpos anti TPO	Se refiere a los niveles presentes en los pacientes estudiados	Reportado por el laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valores normales < 34 mUI/L
Focalidad de la neoplasia	Se refiere a los focos neoplásicos presentes en los pacientes estudiados	Reportado por el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal	1 Unifocal 2 Multifocal
Subtipo histológico	Se refiere a los subtipos histopatológicos del carcinoma papilar presente en los pacientes estudiadas	Reportado por el estudio histopatológico.	Cualitativa nominal	1 Clásico 2 Cel. Altas 3 Folicular 4 Clásico Y Folicular 5 Otros
Riesgo ATA	Se refiere a la clasificación de riesgo de recurrencia del carcinoma papilar desarrollado por la Asociación Americana de Tiroides	Referido en el expediente.	Cualitativa ordinal	1 Bajo 2 Intermedio 3 Alto
Anticuerpos anti Tiroglobulina T	Se refiere a los niveles presentes en los pacientes estudiados	Reportado por el laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valor normal: 0-4 UI/ml
iroglobulina	Se refiere a los niveles presentes en los pacientes estudiados posterior a tratamiento con tiroidectomía total con o sin I 131	Reportado por el laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valor normal no estimulada: <0.2 ng/dL Valor normal estimulada: <1 ng/dL
Respuesta Dinámica	Se refiere a la respuesta al tratamiento de carcinoma diferenciado de tiroides	Se revisará expediente clínico	Cualitativa ordinal	1 Excelente 2 Incompleta 3 Indeterminada

Procedimiento

1. La investigación será realizó en el Hospital General de México, con previa aprobación por el comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes.
2. Se revisó expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto que acudieron a consulta de control en el servicio de Endocrinología, clínica de tiroides durante el periodo de 2009 a 2022.
3. Se seleccionó un grupo, pareado con base en edad y sexo, el cual se tomará de la cohorte histórica de pacientes con carcinoma papilar que llevan seguimiento en la clínica de tiroides sin tiroiditis de Hashimoto.
4. La información recopilada se vació en una base de datos en el programa de Excel de Office y posteriormente se codificó para ser copiados en el programa de estadística Statistical Package for the Social Sciences versión 25 (SPSS v.25).
5. Se realizó el análisis estadístico descriptivo y correlacional.

Análisis Estadístico

La información se vació en la base de datos en Software IBM SPSS, y mediante estadística descriptiva se aplicó medidas de tendencia central (media, moda y mediana) para las variables demográficas: edad y sexo. Las diferencias entre las variables cuantitativas: niveles de TSH, T4 libre, anticuerpos anti TPO, anticuerpos anti tiroglobulina y tiroglobulina, será mediante la prueba t de Student. Las diferencias entre las variables cualitativas: riesgo clasificado según la ATA, presencia de adenopatía, focalidad de neoplasia, subtipo y respuesta dinámica al tratamiento será por la prueba χ^2 . Para determinar si la presencia de tiroiditis de Hashimoto es factor protector o de riesgo, se utilizará Odds ratio, al igual que otros factores asociados a la neoplasia como edad, adenopatía, riesgo de recurrencia de la ATA y focalidad.

Aspectos éticos y de bioseguridad

El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, en su artículo 17, dictamina que la investigación médica debe ser clasificada como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor. El presente trabajo de investigación se clasifica como de “*sin riesgo*” ya que corresponde a un estudio retrospectivo que no interviene directamente en los pacientes, sino que se basa en la recolección de datos a través del expediente clínico. Para garantizar la confidencialidad de los datos del paciente no se usó el nombre sino que se reemplazó por un código al momento de realizar la recolección. Debido a que todos los estudios de laboratorio y procedimientos se realizaron previo a la realización de esta investigación, no se requirió nuevo consentimiento informado.

Relevancia y expectativas

El presente trabajo de investigación es relevante para el servicio de endocrinología, específicamente la clínica de tiroides que en conjunto con áreas quirúrgicas y oncológicas realizan el diagnóstico y seguimiento de las neoplasias de la glándula tiroidea, con el fin de contar con datos estadísticos y características clínicas, bioquímicas, estructurales que ayuden a tomar decisiones en el contexto individualizado de cada paciente.

A su vez es de relevancia ya que su información puede ser aplicada para poblaciones similares de otras unidades hospitalarias y otros servicios de endocrinología del país y Latinoamérica.

Relacionar a la tiroiditis de Hashimoto y el carcinoma papilar de tiroides contribuye a que la vigilancia en esta población sea más estrecha con el fin de diagnosticar algún tipo de neoplasia tiroidea en etapas tempranas, y actuar con las intervenciones más acertadas que reduzcan el riesgo de complicaciones a largo plazo. Así como determinar características de la evolución a largo plazo de estas dos enfermedades concomitantes.

Los resultados serán publicados a través del repositorio de la UNAM y como publicación original para que sirva de fuente de información importante en poblaciones similares a la nuestra que no cuentan con estudios de este tipo.

Recursos Disponibles

- a. Recursos humanos:** Asesores clínicos y metodológicos especialistas en investigación, endocrinología a cargo de la clínica de tiroides y médico residente
- b. Recursos físicos:** Expedientes del servicio de Endocrinología del Hospital General de México.
- c. Recursos Materiales:** computadora portátil, impresora, material de papelería (hojas, bolígrafos y gomas)
 - Software: SPSS versión 25
 - Programa de paquetería office
- d. Recursos financieros:** los gastos generados por la presente investigación serán cubiertos por el médico residente que participe en el proyecto de investigación.

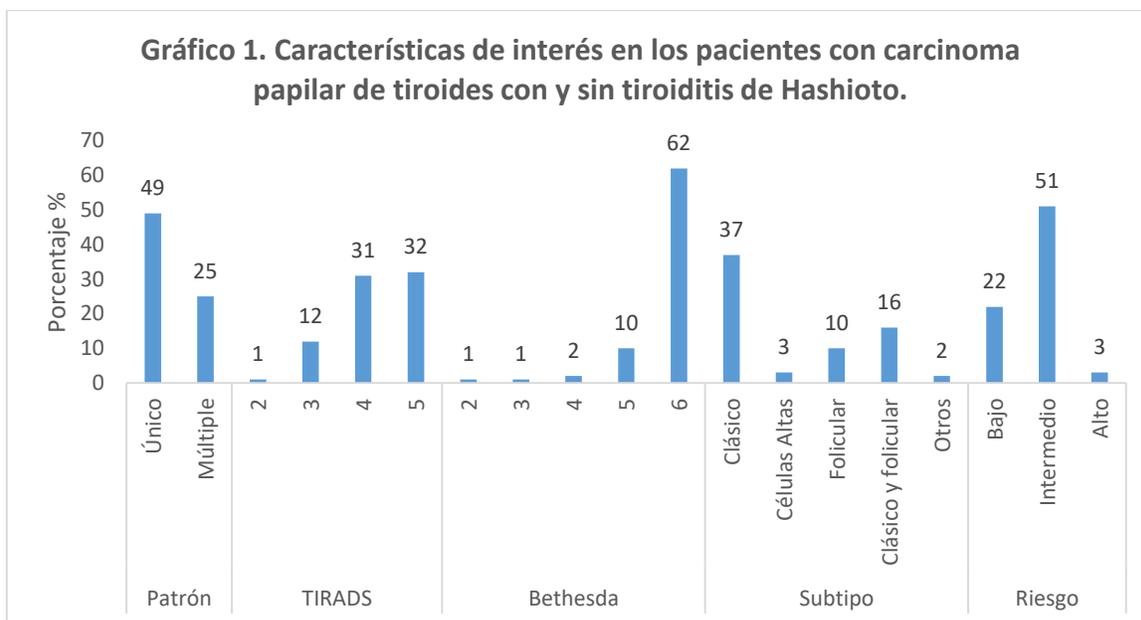
Resultados

Se contó con una muestra de 76 paciente con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides; 48 en el grupo con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides sin tiroiditis de Hashimoto y 28 en el grupo de cáncer con tiroiditis de Hashimoto. En relación a sexo, 3 fueron hombres y 76 mujeres con edad promedio de 42.5 años (DE: 14.1), el tiempo medio de diagnóstico de la enfermedad nodular respecto a la realización de biopsia fue de 13.8 meses (DE: 15.8). La forma predominante de detección fue el crecimiento de volumen a nivel cervical en un 82.4%. Del total de pacientes, 20 (26.3%) recibían tratamiento con levotiroxina previo al diagnóstico de enfermedad nodular. En relación al patrón de presentación, 49 pacientes (64.5%) tenían lesiones únicas y en el restante lesiones múltiples. Respecto a los niveles de anticuerpos el valor medio de anti peroxidasa tiroidea fue de 48.7 mUI/l (DE: 1966.5).

En la tabla 1 se presentan la frecuencia y porcentaje (Gráfico 2) de las características de interés evaluadas en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides con y sin tiroiditis de Hashimoto.

Tabla 1. Variables de interés en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides con y sin tiroiditis de Hashimoto.

Variables	Frecuencia	Porcentaje	
Patrón de presentación de la enfermedad nodular	Único	49	66.2
	Múltiple	25	33.8
TIRADS	2	1	1.3
	3	12	15.8
	4	31	40.8
	5	32	42.1
	6	1	1.3
Sistema Bethesda	2	1	1.3
	3	1	1.3
	4	2	2.6
	5	10	13.2
	6	62	81.6
Subtipo del carcinoma papilar	Clásico	37	54.4
	Células Altas	3	4.4
	Folicular	10	14.7
	Clásico y folicular	16	23.5
	Otros	2	2.9
Clasificación de Riesgo de recurrencia según ATA	Bajo	22	28.9
	Intermedio	51	67.1
	Alto	3	3.9



En el análisis pareado, la edad promedio de los pacientes fue de 40.4 años (DE:15.8) para los pacientes sin enfermedad de Hashimoto y de 46.1 años (DE: 11.7) para el grupo con tiroiditis de Hashimoto ($p=0.70$). El tiempo de diagnóstico de la enfermedad nodular pre quirúrgica en los pacientes con cáncer papilar de tiroides sin tiroiditis de Hashimoto fue de 19.1 meses (DE: 20.0) y de 10.4 meses (DE: 11.3) para el grupo control ($p=0.47$). En la evolución del carcinoma papilar pos tratamiento el valor de tiroglobulina fue de 0.1 ng/dL (DE: 0.59) y 11.5 ng/dL (DE: 45.2) ($p=0.8$) para el grupo con y sin tiroiditis de Hashimoto respectivamente. Los anticuerpos anti tiroglobulina se encontraron negativos en 21 (27.6%) de los pacientes con Hashimoto y cáncer; y 43 (56.6%) de los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto ($p=0.089$). En la tabla 2 se muestra las características del carcinoma papilar de tiroides según grupo de pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto, encontrando significancia estadística en la presencia de adenopatía y en la respuesta dinámica.

Tabla 2. Características del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes con y sin tiroiditis de Hashimoto.

Características del carcinoma papilar		Cáncer papilar con Tiroiditis de Hashimoto N= 28	Cáncer papilar sin Tiroiditis de Hashimoto N=48	Valor p
Sistema Bethesda	2	1	0	0.426
	3	1	0	
	4	1	1	
	5	4	6	
	6	21	41	
Subtipo	Clásico	16	21	0.518
	Células Altas	2	1	
	Folicular	5	5	
	Clásico y folicular	5	11	
	Otros	0	2	
Adenopatía	Ausente	15	15	0.054
	Presente	13	32	
Focalidad de cáncer	Unifocal	16	33	0.220
	Multifocal	12	15	
Clasificación de Riesgo según ATA	Bajo	10	12	0.286
	Intermedio	18	33	
	Alto	0	48	
Respuesta dinámica	Excelente	17	18	0.008
	Incompleta	1	17	
	Indeterminada	7	13	

En el análisis multivariado no se encontró que la tiroiditis linfocítica crónica y otros factores asociados al comportamiento tumoral como la edad, adenopatía, focalidad de la neoplasia y clasificación de riesgo según la ATA influyan de forma independiente en la respuesta del cáncer papilar de tiroides (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariado de factores asociados al comportamiento tumoral.

	OR	IC 95%		p
Hashimoto	0.477	0.174	0.1307	0.150
Edad	0.996	0.962	1.032	0.845
Adenopatía	1.892	0.598	5.981	0.278
Focalidad de la neoplasia	0.936	0.340	2.574	0.897
Riesgo ATA	1.236	0.412	3.712	0.705

Discusión

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia endócrina más común y la tiroiditis de Hashimoto la principal causa de hipotiroidismo primario en nuestro medio. En la literatura se ha descrito la relación de la Tiroiditis de Hashimoto tanto como factor de riesgo independiente y protector para la producción y progresión del carcinoma papilar. En el presente estudio, la respuesta excelente al tratamiento en el grupo de pacientes con tiroiditis de Hashimoto fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes sin esta patología, lo cual concuerda con la mayoría de la literatura en la que se refiere que aquellos con tiroiditis linfocítica crónica y cancer papilar tienen un mejor pronóstico, menor recurrencia, mayor supervivencia libre de enfermedad y menor persistencia de la misma.

En la evolución del carcinoma papilar, la medición de parámetros bioquímicos como tiroglobulina y anticuerpos anti tiroglobulina son importantes para determinar la respuesta al tratamiento, en este caso no se encontró una diferencia significativa en el nivel de tiroglobulina ni el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti tiroglobulina negativos entre ambos grupos, debido probablemente al tamaño de muestra utilizado. Sin embargo el valor de tiroglobulina fue menor en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto lo cual se traduciría como una mejor evolución posterior al tratamiento. Por otro lado los anticuerpos anti tiroglobulina fueron negativos en mayor proporción en los pacientes sin Hashimoto, resultado que se podría atribuir a la autoinmunidad de los pacientes con tiroiditis linfocítica crónica que a pesar de haber sido tratados mediante tiroidectomía con o sin I-131, estos podría mantenerse elevados o alternar entre ascensos y descensos característico de las enfermedades autoinmunes, por lo tanto su interpretación debe realizarse con cautela en estos pacientes. Dentro de otras características de la evolución del cáncer dividido por grupos, se encontró menor presencia de adenopatía metastásica en los pacientes con tiroiditis linfocítica crónica, lo que confiere mejor pronóstico a lo largo del tiempo, que también se ha reportado en varios estudios, sin embargo este resultado no alcanzó significancia estadística en nuestra cohorte de pacientes. En cuanto al

resultado de la focalidad de la neoplasia (uni o multifocal) y el subtipo histopatológico tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa a pesar de que en la literatura se ha reportado que la tiroiditis de Hashimoto presenta multifocalidad de la neoplasia y subtipos histológicos menos agresivos. En cuanto al riesgo de recurrencia de la neoplasia otorgado por la clasificación de la ATA, el resultado es contradictorio respecto a la respuesta al tratamiento, ya que al ser excelente se esperaría que el riesgo de recurrencia sea menor, sin embargo en este estudio no fue un hallazgo significativo, por lo tanto se debe analizar otras características que influyan en dicha respuesta.

En el análisis multivariado no se encontró que la presencia de Hashimoto resulte en un factor independiente de riesgo o de protección para la respuesta al tratamiento del cáncer papilar, a pesar de que en múltiples estudios se ha referido que si bien es cierto la tiroiditis de Hashimoto predispone a cancer, a su vez puede ser un factor protector para la progresión de la neoplasia, esto debido a que se han encontrado características histológicas menos agresivas y mejor desenlace en los pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. Además llama la atención que factores como la edad y la focalidad de la neoplasia presentaron un comportamiento hacia ser factores riesgo para la respuesta al tratamiento, mientras que la presencia de Hashimoto, las adenopatías y la clasificación del riesgo según la ATA mostraron una tendencia hacia la protección pero ninguno de ellos fue estadísticamente significativo, esto se puede atribuir al tamaño de muestra que se utilizó en este trabajo de investigación.

Limitaciones

La principal limitante de este trabajo es el tipo de estudio, ya que al ser retrospectivo, no se tiene el control de todas las variables a estudiar por lo que varios expedientes no fueron incluidos al no encontrarse la información completa, principalmente los niveles de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea. Dicho estudio de laboratorio no se realiza en este centro hospitalario y no todos los pacientes tienen acceso a realización por medio externo, por lo que en varios casos no se confirmó la enfermedad de Hashimoto y no se logró una muestra más representativa, lo que

pudo condicionar los resultados del análisis multivariado en búsqueda de factores protectores o de riesgo.

Fortalezas

Entre las fortalezas se destaca que es un estudio comparativo analítico de dos grupos para identificar la evolución y respuesta al tratamiento de la patología maligna endocrinológica más común. Además, este diseño de estudio permite identificar otras variables de interés en el comportamiento tumoral que pueden ser factores de riesgo o protectores.

Conclusiones

La respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto es excelente en comparación a los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto, sin embargo en este estudio no se encontró que la presencia de tiroiditis linfocítica crónica sea un factor protector para la respuesta al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides, lo cual es contradictorio a lo comentado inicialmente.

Recomendaciones

Se recomienda realizar abordaje completo en los pacientes con enfermedad nodular tiroidea con la medición de anticuerpos anti peroxidasa y valorar la realización de un estudio prospectivo para confirmar la respuesta excelente al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides en estos pacientes, y su vez analizar factores histológicos, clínicos, bioquímicos y estructurales que puedan influir en la respuesta y evolución del cáncer de tiroides.

Referencias Bibliográficas.

1. Cappellacci F, Canu GL, Lai ML, Lori E, Biancu M, Boi F, et al. Association between hashimoto thyroiditis and differentiated thyroid cancer: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022 Jul 28;12.
2. Ulisse S, Baldini E, Lauro A, Pironi D, Tripodi D, Lori E, et al. cancers Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers>
3. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
4. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Vol. 42, *Endocrine.* Humana Press Inc.; 2012. p. 252–65.
5. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinol.* 2013 Jun 26;2013:1–9.
6. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord.* 2019 May 29;19.
7. Battistella E, Pomba L, Costantini A, Scapinello A, Toniato A. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Cancer Thyroid Coexistence Exerts a Protective Effect: a Single Centre Experience. *Indian J Surg Oncol.* 2022 Mar 31;13(1):164–8.
8. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Nov 1;84(6):729–35.
9. Xu J, Ding K, Mu L, Huang J, Ye F, Peng Y, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A “Double-Edged Sword” in Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 24;13.
10. Yamashita N, Maruchi N, Mori W. Hashimoto's thyroiditis: A possible risk factor for lung cancer among Japanese women. *Cancer Lett.* 1979 Jun;7(1):9–13.

11. Muller I, Pinchera A, Fiore E, Belardi V, Rosellini V, Giustarini E, et al. High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Invest*. 2011 May 1;34(5):349–52.
12. Perillat-Menegaux F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Family history of autoimmune thyroid disease and childhood acute leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jan;12(1):60–3.
13. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical and Pathological Implications of Concurrent Autoimmune Thyroid Disorders and Papillary Thyroid Cancer. *J Thyroid Res*. 2011;2011:1–13.
14. Chen YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FTF, Peng CL, Sung FC, et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: A nationwide cohort study. *Thyroid*. 2013 Jul 1;23(7):879–84.
15. Osborne D, Choudhary R, Vyas A, Kampa P, Abbas LF, Chigurupati HD, et al. Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Aug 16;
16. Dobrinja C, Makovac P, Pastoricchio M, Cipolat Mis T, Bernardi S, Fabris B, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome. *International Journal of Surgery*. 2016 Apr;28:S70–4.

Anexos

Instrumento de recolección de información

“HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. DR. EDUARDO LICEAGA”

FOLIO #			ECU		NOMBRE		SEXO	
Peso			Dosis Kg peso	EDAD	Tiempo de Dx (meses)	Método de detección 1. Crecimiento 2. Palpación 3. USG 4. Otra		
Levotiroxina	TSH	T4L	Anti TPO	Tiroglobulina	Ac Tiroglobulina	Patrón del nódulo 1.Único 2.Multiple	Eje mayor	
Dosis								
Composición 0. QUISTE O CASI 0. ESPONOGI 1. MIXTO 2. SOLIDO O CASI 3. INDETER POR CALCIFICACION		Ecogenicidad 0. ANECOICO 1. HIPER O ISO 2. HIPO 3. MUY HIPO 1. INDETER	Forma 0. MAS ANCHO 3. MAS ALTO	Artefactos 0. NING O COLA 1. MACRO CALCALCIFI 2. CASCARA 3. MICRO CALCALCIFI		Bordes 0. SUAVE 0. MAL DEFINIDO 0. INDETERMINADO 2. LOBULADO O IRREGULAR 3. EXTENSION EXTRATIROIDEA		Puntaje
TIRADS			BETHESDA		ESPECIFICA 0. Quiste 1. Linfocitico 2. Bocio coloide 3. Linfoma	HISTOPATOLOGIA 1. Benigno 2. Papilar 3. Linfoma		
Focalidad de cáncer 1. Único 2. Múltiple			Subtipo 1. Clásico 2. Células altas 3. Folicular		Adenopatías 0. Presente 1. Ausente	Riesgo ATA 1. Bajo 2. Intermedio 3. Alto		
Respuesta dinámica	1. Excelente			2. Incompleta		3. Indeterminada		